

BEST AVAILABLE COPY

W0794-01

Patent number: JP11255661
Publication date: 1999-09-21
Inventor: HONDA SHINSUKE
Applicant: SANSHO SEIYAKU CO LTD
Classification:
- international: A61K35/78; A61K7/00; A61K7/00; A61K7/48; A61K9/06; A61K9/70
- european:
Application number: JP19980058455 19980310
Priority number(s):

[View INPADOC patent family](#)

Abstract of JP11255661

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a preparation for external use for atopic dermatitis which is excellent in the antipruritic effect and the effect on controlling the heat of the skin after scratching.

SOLUTION: This preparation for external use for atopic dermatitis contains an extract from tea tree (botanical name: *Melaleuca Alternifolia*) as an active ingredient. On the above extraction, the extraction with an organic solvent, water or steam is applicable. Among them, the extraction with steam is particularly effective.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-255661

(43)公開日 平成11年(1999)9月21日

(51)Int.Cl.⁶
A 61 K 35/78
7/00識別記号
ADA

7/48

A B E

F I
A 61 K 35/78
7/00AD A C
W
U

7/48

A B E K

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平10-58455

(22)出願日

平成10年(1998)3月10日

(71)出願人 000176110

三省製薬株式会社

福岡県大野城市大池2丁目26番7号

(72)発明者 本多 伸介

福岡県大野城市大池1丁目10番7号

(74)代理人 弁理士 庄子 幸男

(54)【発明の名称】アトピー性皮膚炎用外用剤

(57)【要約】

【課題】止痒効果に優れ、また、皮膚を搔いた後の皮膚の熱感を抑える効果に優れたアトピー性皮膚炎用外用剤を提供する。

【解決手段】ティートリー(学名: *Melaleuca Alternifolia*)の抽出物を有効成分とするアトピー性皮膚炎用外用剤。上記抽出は、有機溶剤、水および水蒸気による抽出が適用できるが、なかでも水蒸気による抽出が特に有効である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ティートリー(学名: *Melaleuca Alternifolia*)の抽出物を有効成分とする特徴とするアトピー性皮膚炎用外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アトピー性皮膚炎用外用剤に関するものであって、より詳しくは、ティートリー(学名: *Melaleuca Alternifolia*)の抽出物を有効成分とした、止痒効果に優れ、また、皮膚を搔いた後の皮膚の熱感を抑える効果に優れたアトピー性皮膚炎用外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】アトピー性皮膚炎は、現在まだその原因が明らかとなっていない慢性の皮膚疾患であり、皮膚の乾燥しやすい人や外界の刺激に弱い皮膚を持った人がかかりやすいと考えられている。近年、この疾患に悩む人々は増えるばかりであり、未だ有効な治療法が見つかっていないのが現状である。

【0003】その症状の特徴としては、小児期では丘疹、紅斑、肥厚および苔癬化、青年期では、紅斑および落屑を伴う肥厚および苔癬化があげられ、共に搔痒感を伴う。この搔痒感が、アトピー性皮膚炎が難治である原因の一つであると考えられ、この改善および治療が試みられている。

【0004】従来より、アトピー性皮膚炎を改善または治療するための製剤としては、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤およびステロイド剤等が知られているが、何れも薬理効果が十分でなかつたり副作用が懸念される等の点において必ずしも満足できるものではなかった。

【0005】具体的には、抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤は止痒効果はあるものの持続性や抗炎症効果に欠け、服用後に倦怠感や眠気が生じるなどの症状が現れ日常生活に支障をきたすことがあるために慢性の搔痒に対しての長期連用は困難である。

【0006】また一方、ステロイド剤は、薬理効果は高いものの薬剤特有の副作用が非常に強く、使用にあたっては十分な配慮が必要であると同時にこれもまた、長期連用は困難である。

【0007】その他にも搔痒感を抑えることを目的として、発汗を抑制する薬剤や尿素軟膏等の保湿を目的とした製剤の適用が試みられているが、その作用は一時的であり、特に搔破後の炎症や熱感を伴った諸症状を改善する作用は十分なものとはいえない。更に、近年では内服、外用に関係なく、作用は緩和ではあるが副作用軽減を主目的に天然素材のアトピー性皮膚炎改善剤が研究されており、例えば、特開平6-329547号公報には蓬の抽出液および馬油を含みアトピー性皮膚炎に有効な外用剤が開示されている。しかしながら、これらのいす

れも、アトピー性皮膚炎用外用剤としての効果は十分なものとはいえない。

【0008】

【本発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、前述した従来からの欠点を抜本的に解決するもので、止痒効果に優れ、特に、皮膚を搔いた後の皮膚の熱感を抑える効果に優れたアトピー性皮膚炎を治療・改善する安全性の高い外用剤を提供することにある。

【0009】アトピー性皮膚炎は、慢性の搔痒性皮膚疾患の一種であり、この搔痒感による搔破により確実にその部分に炎症が生じてその炎症を悪化させる。軽度の痒みであった場合でも、皮膚を搔くことにより皮膚が赤くなり熱感を帯びてくるとさらに一層痒みが増し、搔破を繰り返してしまう。そして、結果的にアトピー性皮膚炎の悪化を招いている。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者は、これらの現象を抑制するために、皮膚の炎症を抑える効果と皮膚の熱感を抑制する効果を併せもつ素材を利用すれば、アトピー性皮膚炎を改善することができるであろうとの着眼をもとに、前記目的を達成するために有効成分を求めて鋭意研究を重ねてきた。その結果、抗炎症効果を有する素材のうち、ティートリー(学名: *Melaleuca Alternifolia*)の抽出物が皮膚の搔痒感を抑え、皮膚を搔いた後の熱感を抑制するという新たな知見を得て本発明を完成するに至った。

【0011】すなわち、本発明によれば、ティートリー(学名: *Melaleuca Alternifolia*)の抽出物を有効成分とする特徴とするアトピー性皮膚炎用外用剤が提供される。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明で使用されるティートリーの抽出物は、ティートリー(学名: *Melaleuca Alternifolia*)の葉、樹皮または樹木から、水、有機溶剤あるいは水蒸気蒸留することによって得られる抽出物であり、なかでも、水蒸気蒸留することによって得られた抽出物が最も好ましい。水蒸気蒸留による抽出物の例として、AUSTRALIAN BODY CARE TEA TREE OIL(ボディーケア社製)を挙げることができる。

【0013】有機溶剤としては、例えばエタノール、メタノールなどの有機溶剤を挙げることができ、これらは単独あるいは水との混合液の形で用いることができるが、成分の有効性という観点からいえば、特に疎水性の有機溶剤を用いることが好ましい。また、本発明における上記抽出物をさらに精製して用いてもよい。精製法としては、濾過工程や分画処理操作を含む自体公知の方法がなんら制限なく採用できる。

【0014】このティートリーとは、フトモモ科メラウカ属(コバノブラッキノキ属)の一種で、オーストラ

リアのニューサウスウェールズ州、クイーンズランド州の東岸地域の湿地帯に自生している植物である。

【0015】本発明において、前記ティートリー（学名：*Melaleuca Alternifolia*）の抽出物の配合量は、クリーム、ローション、乳液、パック、化粧水、エッセンス等の化粧品の場合と、軟膏剤、バップ剤、プラスター剤等の外用剤として使用する場合のいずれにおいても、製剤全体に対して0.001ないし10重量%、好ましくは0.1ないし5重量%の範囲で配合される。配合量が0.001重量%未満の場合は、アトピー性皮膚炎の改善作用が不十分であり、また、10重量%を超えて用いてもそれ以下の場合と特に効果上の差異はなく、この場合は経済的に不利である。

【0016】本発明の外用剤の剤型は、外用施用上適するものであれば特に制限はなく、先にも挙げたように、バップ剤、プラスター剤、ペースト剤、クリーム、軟膏、エアゾール剤、乳剤、ローション、乳液、エッセンス、パック、ゲル剤、パウダー、ファンデーション、サンケア、バスソルトなどの医薬品、医薬部外品ならびに化粧品として公知の形態で幅広く使用に供されるものである。

【0017】さらに、本発明の外用剤を調製する場合、通常に用いられる種々の公知の有効成分、例えば、塩化カルブロニウム、セファランチン、ビタミンE、ビタミンEニコチネート、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル、ショウキョウチンキ、トウガラシチンキ等の末梢血管拡張剤、カンフル、メントール、ハッカ油等の清涼剤、ヒノキチオール、塩化ベンザルコニウム、ウンデシレン酸等の抗菌剤、副腎皮質ホルモン、 ϵ -アミノカプロン酸、塩化リゾチーム、グリチルリチン、アラントイン等の消炎剤、胎盤抽出物、甘草抽出物、紫根エキス、乳酸菌培養抽出物等の動物・植物・微生物由来の各種抽出物等を本発明の目的を損なわない範囲で、その時々の目的に応じて公知の有効成分を適宜添加して使用することができる。さらに、前述の医薬品、医薬部外品、化粧品には公知の有効成分に加え、油脂類等の基剤成分のはか、必要に応じて公知の保湿剤、防腐剤、酸化防止剤、キレート剤、pH調整剤、香料、着色剤など種々の添加剤を本発明の目的を損なわない範囲で併用することができる。

【0018】

【実施例】次に実験および処方例を開示して本発明を説

明するが、これらの開示は本発明の好適な態様を示すものであって、本発明を何ら限定するものではない。

【0019】<製造例1>ティートリーの葉500kgを水蒸気蒸留することによって得られた油と水の混合液を24時間静置し、水分をデカンターによって除去した後、濾過し、清澄な抽出物約5.5kgを得た。

【0020】<製造例2>ティートリーの葉200kgに対してエタノール／水（9:1）混合液800kgを加え室温で5時間攪拌し濾過した。得られたミセラ（油分抽出物）に活性白土5重量%を添加し30分間脱色処理した後、減圧濃縮して抽出溶媒を溜去し無色の清澄な抽出物約1.8kgを得た。

【0021】<製造例3>ティートリーの樹皮および樹木を乾燥後粉碎したもの100kgに対してn-ヘキサン500kgを加え、時々攪拌を行い室温で3日間浸漬し、これを濾過した。得られたミセラ（油分抽出物）を減圧濃縮して抽出溶媒を溜去し、さらに、pH10のNaOH希薄水溶液による脱酸、活性白土1重量%による脱色を行い、無色の清澄な抽出物約0.8kgを得た。

【0022】<実験例>ヒトによるアトピー性皮膚炎の治療・改善

(1) 試験方法

アトピー性皮膚炎（難治性を含む）の認められる2歳から40歳の男女15名を対象に試験を実施した。手の湿疹部位に、後述する処方例1のクリームを1日に3回塗布せしめた。

【0023】<観察項目および観察日>自覚症状としての搔痒感および皮膚所見（紅斑、丘疹、湿潤、苔癬化、落屑を総合したもの）について観察し、併せて、皮膚を搔いた後の皮膚の熱感がクリームを塗布することで抑制されたかどうかについての自覚症状についても評価した。評価は、その個々の所見の程度を高度（4）、中程度（3）、軽度（2）、軽微（1）、なし（0）の5段階に分けて評価した。搔痒感および皮膚所見の経過観察は、治療前、治療1週間後、2週間後、3週間後、4週間後の各回に行い、皮膚の熱感の抑制の自覚症状については4週間後の評価を行った。有用度は、各項目の改善の程度から、極めて有用（+++）、かなり有用（++）、有用（+）、有用でない（-）と判定した。

40 <結果>結果を表1に示した。

【0024】

【表1】

| No. | Age. | 性 | 症 状 の 程 度 | | | | | | | | 有 用 度 | |
|-----|------|---|-----------|---|----------|---|---------|---|---|---|-------------|---|
| | | | 搔 痒 感 | | | | 皮 膚 所 見 | | | | | |
| | | | 経過期間(週間) | | 経過期間(週間) | | | | | | | |
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | 11 | 女 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 2 | 30 | 男 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 3 | 20 | 女 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| 4 | 2 | 男 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| 5 | 7 | 女 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 6 | 13 | 男 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 7 | 17 | 女 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 8 | 25 | 男 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 19 | 男 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 |
| 10 | 22 | 男 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 11 | 15 | 女 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| 12 | 3 | 女 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 13 | 27 | 男 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 14 | 40 | 男 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 35 | 女 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |

【0025】上記の結果から明らかなとおり、15名の臨床試験の結果は、極めて有用が5名(33.3%)、かなり有用が7名(46.7%)、有用が3名(20%)、無効が0名(0%)であり、本発明のアトピー性皮膚炎用外用剤としての著しい効果が立証された。な

お、試験期間を通じて副作用は全く認められず、安全性*30

*が高いことも認められた。

【0026】

【処方例】以下に本発明の処方例を挙げる。なお、処方例中、「適量」とは処方全体が100重量%になる量を意味する。

【0027】

<処方例1>クリーム1

| | (重量%) |
|--|-------|
| 1. 製造例1の抽出物 | 5.00 |
| 2. ミツロウ | 6.00 |
| 3. セタノール | 5.00 |
| 4. 還元ラノリン | 30.00 |
| 5. スクワラン | 4.00 |
| 6. グリセリンモノステアレート | 2.00 |
| 7. 親油型モノステアリン酸グリセリン | 2.00 |
| 8. ポリオキシエチレンソルビタンモノラウリン酸エステル (20E.O.) | 1.00 |
| 9. ケラチン加水分解物 | 0.20 |
| 10. バラオキシ安息香酸エステル | 0.30 |
| 11. 精製水 | 適 量 |

【0028】

<処方例2>クリーム2

| | (重量%) |
|-------------------------------------|-------|
| 1. 製造例3の抽出物 | 1.00 |
| 2. 4-tert-ブチル-4'-メトキシ -ジベンゾイルメタン | 0.50 |

| | | |
|--|-------|---|
| 7 | | 8 |
| 3. ホホバアルコール | 1. 00 | |
| 4. 1, 3-ブチレングリコール | 0. 50 | |
| 5. ジメチルシロキサン・メチル (ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体) | 3. 00 | |
| 6. ホホバ油 | 7. 00 | |
| 7. オキシベンゾン | 1. 00 | |
| 8. デカメチルシクロベントラシロキサン | 3. 00 | |
| 9. オクタメチルシクロテトラシロキサン | 3. 00 | |
| 10. ジメチルポリシロキサン | 5. 00 | |
| 11. 天然ビタミンE | 0. 04 | |
| 12. 1%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液 | 2. 00 | |
| 13. エデト酸二ナトリウム | 0. 01 | |
| 14. 精製水 | 適 量 | |

【0029】

<処方例3>乳液(1)

| | (重量%) |
|---------------------|-------|
| 1. 製造例2の抽出物 | 4. 00 |
| 2. サリチル酸エチレングリコール | 0. 10 |
| 3. バチルアルコール | 3. 50 |
| 4. アルブチン | 2. 00 |
| 5. ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド | 2. 00 |
| 6. ステアリン酸 | 0. 50 |
| 7. ミリスチン酸 | 0. 50 |
| 8. アボカド油 | 4. 00 |
| 9. メトキシ桂皮酸オクチル | 2. 00 |
| 10. 天然ビタミンE | 0. 04 |
| 11. バラオキシ安息香酸エステル | 0. 20 |
| 12. ヒアルロン酸ナトリウム | 5. 00 |
| 13. オウゴンエキス | 0. 14 |
| 14. エデト酸二ナトリウム | 0. 01 |
| 15. 精製水 | 適 量 |

【0030】

<処方例4>乳液(2)

| | (重量%) |
|---|-------|
| 1. AUSTRALIAN BODYCARE TEA TREE OIL (ボディーケア社製) | 0. 50 |
| 2. オクチルドデカノール | 3. 00 |
| 3. ポリオキシエチレンセチルエーテル (25E. O.) | 0. 50 |
| 4. ポリオキシエチレンオレイルエーテル (20E. O.) | 1. 00 |
| 5. ステアリン酸 | 0. 50 |
| 6. シアバター | 0. 50 |
| 7. アボカド油 | 4. 00 |
| 8. 4-tert-ブチル-4'-メトキシ -ジベンゾイルメタン | 5. 00 |
| 9. バラオキシ安息香酸エステル | 0. 20 |
| 10. クインスシードエキス | 5. 00 |
| 11. キサンタンガム | 0. 14 |
| 12. エデト酸二ナトリウム | 0. 01 |
| 13. 精製水 | 適 量 |

【0031】

9

10

<処方例5>化粧水

| | (重量%) |
|--|-------|
| 1. 製造例3の抽出物 | 2. 00 |
| 2. グリセリン | 5. 00 |
| 3. 1, 3-ブチレングリコール | 6. 50 |
| 4. ポリオキシエチレンソルビタンモノラウリン酸エステル (20E.O.) | 1. 20 |
| 5. エチルアルコール | 8. 00 |
| 6. センブリエキス | 0. 01 |
| 7. バラオキシ安息香酸エステル | 0. 10 |
| 8. 精製水 | 適 量 |

【0032】

<処方例6>クリームパック

| | (重量%) |
|------------------------|--------|
| 1. 製造例1の抽出物 | 3. 00 |
| 2. ポリエチレングリコール1500 | 5. 00 |
| 3. ステアリン酸ジエタノールアミド | 5. 00 |
| 4. ステアリン酸 | 5. 00 |
| 5. ミリスチン酸 | 0. 50 |
| 6. ヤシ油 | 15. 00 |
| 7. 天然ビタミンE | 0. 04 |
| 8. バラオキシ安息香酸エステル | 0. 20 |
| 9. d1-ビロリドンカルボン酸ナトリウム液 | 5. 00 |
| 10. エデト酸二ナトリウム | 0. 01 |
| 11. 精製水 | 適 量 |

【0033】

<処方例7>軟膏剤

| | (重量%) |
|-------------------------------|--------|
| 1. 製造例3の抽出物 | 0. 10 |
| 2. サリチル酸フェニル | 0. 40 |
| 3. ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム | 1. 00 |
| 4. 没食子酸イソアミノオクチル | 2. 00 |
| 5. ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド | 5. 00 |
| 6. ワセリン | 10. 00 |
| 7. ステアリン酸 | 5. 00 |
| 8. オレイン酸 | 1. 00 |
| 9. オリーブ油 | 10. 00 |
| 10. バラオキシ安息香酸エステル | 0. 30 |
| 11. カラギーナン | 5. 00 |
| 12. エデト酸二ナトリウム | 0. 01 |
| 13. 精製水 | 適 量 |

【0034】

<処方例8>バップ剤

| | (重量%) |
|---|--------|
| 1. AUSTRALIAN BODYCARE TEA TREE OIL (ボディーケア社製) | 1. 00 |
| 2. アラントイン | 0. 10 |
| 3. ステアリン酸ジエタノールアミド | 3. 00 |
| 4. ポリアクリル酸 | 27. 00 |
| 5. 甘草エキス (エタノールエキス) | 0. 10 |

| 11 | 12 |
|------------------|--------|
| 6. オウゴンエキス(水エキス) | 0. 05 |
| 7. エデト酸二ナトリウム | 0. 05 |
| 8. メトキシ桂皮酸エステル | 4. 00 |
| 9. ポリアクリル酸ソーダ | 7. 00 |
| 10. 塩化アルミニウム | 0. 30 |
| 11. 濃グリセリン | 20. 00 |
| 12. 酸化チタン | 4. 00 |
| 13. 精製水 | 適 量 |

【0035】

<处方例9>エッセンス

| | (重量%) |
|----------------------|-------|
| 1. 製造例2の抽出物 | 0. 50 |
| 2. ウロカニン酸 | 0. 50 |
| 3. イソプロパノール | 0. 50 |
| 4. ベンジルアルコール | 0. 05 |
| 5. ケフィラン水溶液 | 1. 50 |
| 6. ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド | 2. 00 |
| 7. ステアリン酸 | 0. 50 |
| 8. リノレン酸 | 0. 50 |
| 9. アボカド油 | 2. 00 |
| 10. タートル油 | 3. 00 |
| 11. 天然ビタミンE | 0. 04 |
| 12. バラオキシ安息香酸エステル | 1. 00 |
| 13. 1%カルボキシビニルポリマー溶液 | 5. 00 |
| 14. 胎盤抽出液 | 0. 14 |
| 15. エデト酸二ナトリウム | 0. 01 |
| 16. 精製水 | 適 量 |

【0036】上記の处方1ないし9は、いずれも表1に示したのと同様に、本発明において満足する効果を有する製剤であることが確認された。

【0037】

【発明の効果】本発明によれば、ティートリー(学名:*

* *Melaleuca Alternifolia*)の抽出物を含有したアトピー性皮膚炎用外用剤が提供され、

30 この外用剤は、アトピー性皮膚炎の特徴である、かゆみ防止および皮膚を搔いた後の皮膚の熱感を抑える効果に著しく優れている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 9/06
9/70

識別記号

3 4 1

F I

A 61 K 9/06
9/70

G

3 4 1